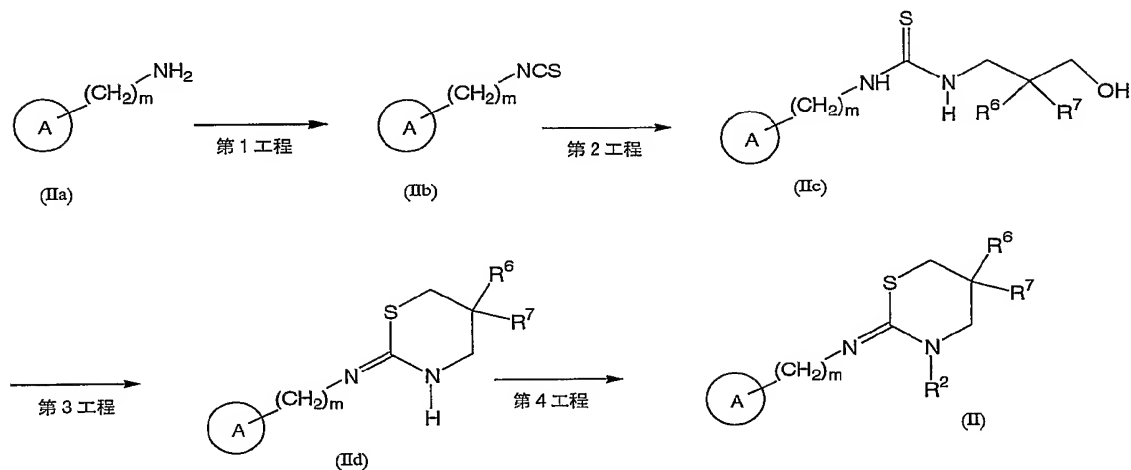


造することができる。上記（３）～（５）のいずれかに記載の化合物は、以下の製造法に従って製造することができる。



（式中、各記号は前記と同意義）

## 5 第 1 工程

式（IIa）で示される化合物のアミノ基をイソチオシアン酸エステル（イソチオシアナート）に変換し、式（IIb）で示される化合物を製造する工程である。

アミノ基からイソチオシアン酸エステル（イソチオシアナート）への変換法としては、（１）アンモニア（ $NH_3$ 、 $NH_4OH$ ）やトリエチルアミン（ $Et_3N$ ）などの塩基の存在下に二硫化炭素（ $CS_2$ ）を作用させて得られるジチオカルバミド酸塩を、クロロ炭酸エチル（ $ClCO_2Et$ ）、トリエチルアミン（ $Et_3N$ ）で処理する方法、（２）前記ジチオカルバミド酸塩を、硝酸鉛等の金属塩で処理する方法、（３）チオホスゲン（ $CSCl_2$ ）を作用させる方法、（４）チオカルボニルジイミダゾールを作用させる方法等が挙げられる。

（１）の場合、塩基（１．０～１．５当量）及び二硫化炭素（１．０～１．５当量）を化合物（IIa）に加え、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）中で０．５時間～１０時間攪拌する。その後、クロロ炭酸エチル（１．０～１．５当量）及びトリエチルアミン（１．０～１．５当量）を加え、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフ

ラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) 中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましい。

(3) の場合、チオホスゲン(1.0～1.5当量)を化合物(IIa)に加え、  
5 非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) 中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましい。

(4) の場合、チオカルボニルジイミダゾール(1.0～1.5当量)を化合物  
10 物(IIa)に加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) 中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましい。

式(IIa)で示される化合物としては、 $m=0$ の例として、アニリン、2-メチル  
15 アニリン、2-エチルアニリン、2-n-プロピルアニリン、2-イソプロピルアニリン、2-n-ブチルアニリン、2-sec-ブチルアニリン、2-t-ブチルアニリン、3-メチルアニリン、3-イソプロピルアニリン、3-イソプロピル-4-メチルアニリン、3-t-ブチルアニリン、4-メチルアニリン、4-イソプロピルアニリン、2,6-ジメチルアニリン、2,3-ジメチルアニリン、2,4-ジメチルアニリン、3,4-ジエチルアニリン、2,5-ジメチル  
20 アニリン、3,4-ジメチルアニリン、3,5-ジメチルアニリン、2,6-ジエチルアニリン、2,6-ジ-イソプロピルアニリン、2-メトキシアニリン、2-エトキシアニリン、2-イソプロポキシアニリン、3-メトキシアニリン、3,5-ジメトキシアニリン、3-n-ブトキシアニリン、4-n-ブトキシアニリン、4-エトキシアニリン、3,4-ジメトキシアニリン、2-メチルチオアニリン、2-エチルチオアニリン、2-イソプロピルチオアニ  
25 リン、2-N,N-ジメチルアミノアニリン、2-フェニルアニリン、3-フェニルアニリン、4-フェノキシアニリン、2-シクロヘキシルアニリン、2-シクロペンチルアニリン、2-ニトロアニリン、2,4-ジニトロアニリン、2-フルオロアニリン、2-クロロ

アニリン、4-クロロアニリン、2,3-ジクロロアニリン、3,4-ジクロロアニリン、2-  
イソプロピル-4-ニトロアニリン、2-イソプロピル-6-ニトロアニリン、2-ヒドロキ  
シアニリン、2-N,N-ジメチルアミノカルボニルアニリン、2-N-アセチルアニリ  
ン、2-(1-エチルプロピル)アニリン、2-イソプロピル 4-メチルアニリン、2-イ  
5 ソプロピル-4-ヒドロキシアニリン、2-イソプロピル-4-クロロアニリン、2-イソプ  
ロピル-4-アミノアニリン、2-イソプロピル-5-メチルアニリン、2-イソプロピル-5-  
ヒドロキシアニリン、2-イソプロピル-5-クロロアニリン、4-クロロ-3-メチルアニ  
リン、3,4-メチレンジオキシアニリン等が挙げられる。

m=1 の例としては、ベンジルアミン、2-メチルベンジルアミン、2-エチルベン  
10 ジルアミン、2-n-プロピルベンジルアミン、2-イソプロピルベンジルアミン、2-n-  
ブチルベンジルアミン、2-sec-ブチルベンジルアミン、2-t-ブチルベンジルアミン、  
3-メチルベンジルアミン、3-イソプロピルベンジルアミン、3-イソプロピル-4-メ  
チルベンジルアミン、3-t-ブチルベンジルアミン、4-メチルベンジルアミン、4-  
イソプロピルベンジルアミン、2,6-ジメチルベンジルアミン、2,3-ジメチルベンジ  
15 ルアミン、2,4-ジメチルベンジルアミン、3,4-ジエチルベンジルアミン、2,5-ジメ  
チルベンジルアミン、3,4-ジメチルベンジルアミン、3,5-ジメチルベンジルアミン、  
2,6-ジエチルベンジルアミン、2,6-ジ-イソプロピルベンジルアミン、2-メトキシベ  
ンジルアミン、2-エトキシベンジルアミン、2-イソプロポキシベンジルアミン、  
3-メトキシベンジルアミン、3,5-ジメトキシベンジルアミン、3-n-ブトキシベンジ  
20 ルアミン、4-n-ブトキシベンジルアミン、4-エトキシベンジルアミン、3,4-ジメト  
キシベンジルアミン、2-メチルチオベンジルアミン、2-エチルチオベンジルアミ  
ン、2-イソプロピルチオベンジルアミン、2-N,N-ジメチルアミノベンジルアミン、  
2-フェニルベンジルアミン、3-フェニルベンジルアミン、4-フェノキシベンジル  
アミン、2-シクロヘキシルベンジルアミン、2-シクロペンチルベンジルアミン、  
25 2-ニトロベンジルアミン、2,4-ジニトロベンジルアミン、2-フルオロベンジルアミ  
ン、2-クロロベンジルアミン、4-クロロベンジルアミン、2,3-ジクロロベンジルア  
ミン、3,4-ジクロロベンジルアミン、2-イソプロピル-4-ニトロベンジルアミン、

2-イソプロピル-6-ニトロベンジルアミン、2-ヒドロキシベンジルアミン、2-N,N-ジメチルアミノカルボニルベンジルアミン、2-N-アセチルベンジルアミン、2-(1-エチルプロピル)ベンジルアミン、2-イソプロピル-4-メチルベンジルアミン、2-イソプロピル-4-ヒドロキシベンジルアミン、2-イソプロピル-4-クロロベンジルアミン、2-イソプロピル-4-アミノベンジルアミン、2-イソプロピル-5-メチルベンジルアミン、2-イソプロピル-5-ヒドロキシベンジルアミン、2-イソプロピル-5-クロロベンジルアミン、4-クロロ-3-メチルベンジルアミン、3,4-メチレンジオキシベンジルアミン等が挙げられる。

m=2 の例としては、フェネチルアミン、2-メチルフェネチルアミン、2-エチルフェネチルアミン、2-n-プロピルフェネチルアミン、2-イソプロピルフェネチルアミン、2-n-ブチルフェネチルアミン、2-sec-ブチルフェネチルアミン、2-t-ブチルフェネチルアミン、3-メチルフェネチルアミン、3-イソプロピルフェネチルアミン、3-イソプロピル-4-メチルフェネチルアミン、3-t-ブチルフェネチルアミン、4-メチルフェネチルアミン、4-イソプロピルフェネチルアミン、2,6-ジメチルフェネチルアミン、2,3-ジメチルフェネチルアミン、2,4-ジメチルフェネチルアミン、3,4-ジエチルフェネチルアミン、2,5-ジメチルフェネチルアミン、3,4-ジメチルフェネチルアミン、3,5-ジメチルフェネチルアミン、2,6-ジエチルフェネチルアミン、2,6-ジ-イソプロピルフェネチルアミン、2-メトキシフェネチルアミン、2-エトキシフェネチルアミン、2-イソプロポキシフェネチルアミン、3-メトキシフェネチルアミン、3,5-ジメトキシフェネチルアミン、3-n-ブトキシフェネチルアミン、4-n-ブトキシフェネチルアミン、4-エトキシフェネチルアミン、3,4-ジメトキシフェネチルアミン、2-メチルチオフェネチルアミン、2-エチルチオフェネチルアミン、2-イソプロピルチオフェネチルアミン、2-N,N-ジメチルアミノフェネチルアミン、2-フェニルフェネチルアミン、3-フェニルフェネチルアミン、4-フェノキシフェネチルアミン、2-シクロヘキシルフェネチルアミン、2-シクロペンチルフェネチルアミン、2-ニトロフェネチルアミン、2,4-ジニトロフェネチルアミン、2-フルオロフェネチルアミン、2-クロロフェネチルアミン、4-クロロフェネチルアミン、

2,3-ジクロロフェネチルアミン、3,4-ジクロロフェネチルアミン、2-イソプロピル-4-ニトロフェネチルアミン、2-イソプロピル-6-ニトロフェネチルアミン、2-ヒドロキシフェネチルアミン、2-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェネチルアミン、2-N-アセチルフェネチルアミン、2-(1-エチルプロピル)フェネチルアミン、2-イソプロピル-4-メチルフェネチルアミン、2-イソプロピル-4-ヒドロキシフェネチルアミン、2-イソプロピル-4-クロロフェネチルアミン、2-イソプロピル-4-アミノフェネチルアミン、2-イソプロピル-5-メチルフェネチルアミン、2-イソプロピル-5-ヒドロキシフェネチルアミン、2-イソプロピル-5-クロロフェネチルアミン、4-クロロ-3-メチルフェネチルアミン、3,4-メチレンジオキシフェネチルアミン等が挙げられる。

## 第2工程

式(IIb)で示される化合物のイソチオシアン酸エステル(イソチオシアナート)に、 $\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7\text{CH}_2-\text{OH}$ を反応させ、式(IIc)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で行うことができる。

反応温度としては、 $0^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ が好ましく、特に $0^\circ\text{C}\sim$ 室温が好ましく、反応時間としては、0.5時間～10時間が好ましい。

$\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7\text{CH}_2-\text{OH}$ は、化合物(IIb)に対して1.0～1.5当量用いればよい。

$\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7\text{CH}_2-\text{OH}$ としては、3-アミノプロパノール、3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノール、3-アミノ-1-メチルプロパノール、3-アミノ-2-メチルプロパノール、3-アミノ-3-メチルプロパノール、3-アミノ-2,2-ジエチルプロパノール、1-アミノメチル-1-ヒドロキシメチルシクロプロパン、1-アミノメチル-1-ヒドロキシメチルシクロペンタン、1-アミノメチル-1-ヒドロキシメチルシクロヘキサン、1-アミノメチル-1-ヒドロキシメチル-4-オキサシクロヘキサン等が挙

げられる。

### 第 3 工程

式 (IIc) で示される化合物を閉環させ、式 (II d) で示される化合物を製造する工程である。

- 5 閉環方法としては、(1) ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) 及びトリフェニルホスフィン ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) で処理する方法、(2) 塩酸で処理する方法等が挙げられる。

(1) の場合は、溶媒として非プロトン性溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) 等を用い、0.5 時間～5 時間、0℃～室温で行えばよい。ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) 及びトリフェニルホスフィン ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) は、それぞれ化合物 (IIc) に対して 1.0～1.5 当量用いればよい。

10

(2) の場合は、濃塩酸中で 0.5 時間～10 時間、加熱還流すればよい。

### 15 第 4 工程

式 (II d) で示される化合物に、 $\text{R}^2$  を導入し、式 (II) で示される化合物を製造する工程である。

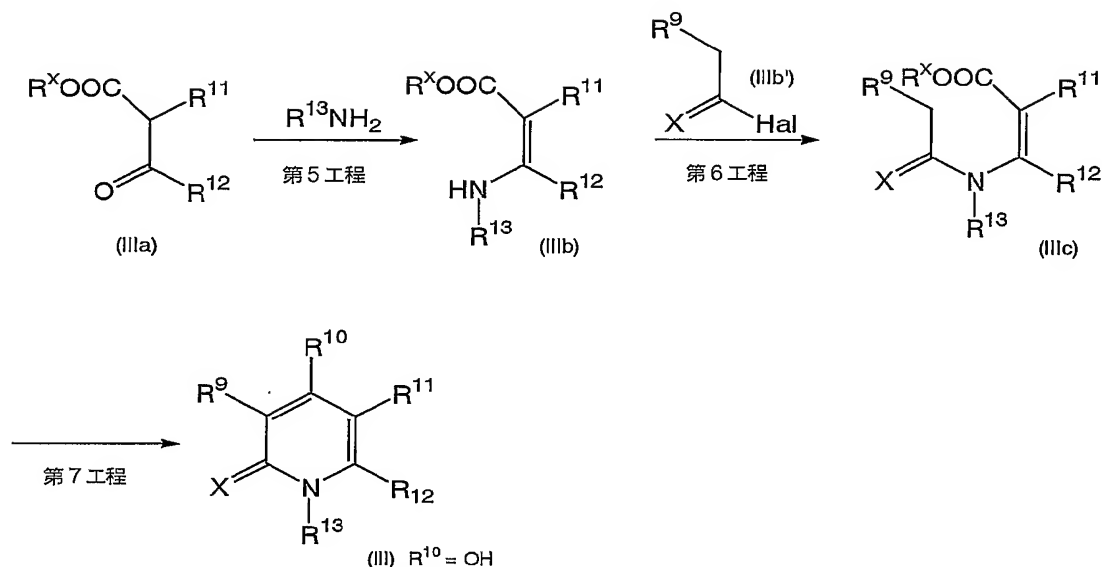
本工程は、塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等) の存在下、式： $\text{X}-\text{C}(=\text{Z})\text{W}-\text{R}^8$  (式中、Z は O 又は S；W は O 又は S； $\text{R}^8$  は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニル；X はハロゲンを表わす) で示される化合物を反応させることにより行うことができる。通常の N-アシル化の条件に従って行えばよく、例えば、溶媒として非プロトン性溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) 等を使用し、0℃～100℃で、0.5 時間～10 時間、反応を行えばよい。

20

25

上記 (6)～(8) のいずれかに記載の化合物は、以下の製造法に従って製造

することができる。



(式中、各記号は前記と同意義； $\text{R}^{\text{x}}$ はアルキル等；Halはハロゲン)

#### 第5工程

- 5 式(IIIa)で示される化合物と式： $\text{R}^{13}\text{NH}_2$  (式中、 $\text{R}^{13}$ は前記と同意義)で示される化合物を反応させ、式(IIIb)で示される化合物を製造する工程である。式(IIIa)で示される化合物の例としては、エチルアセトアセタート、エチル2-メチルアセトアセタート、エチル2-エチルアセトアセタート等が挙げられる。
- 式： $\text{R}^{13}\text{NH}_2$ で示される化合物の例としては、アルキルアミン (例えば、メチルアミン、エチルアミン、*n*-プロピルアミン、*n*-ブチルアミン等)、アラ
- 10 ルキルアミン (例えば、ベンジルアミン、フェネチルアミン等) 等が挙げられる。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられ、特にトルエン、キシレンが好ましい。反応温度は、室温～200℃、特に好ましくは80～180℃である。本工程は共沸脱水することにより行うことができ、生成物である式
- 15 (IIIb)で示される化合物は減圧又は常圧下で蒸留等することにより精製することができる。

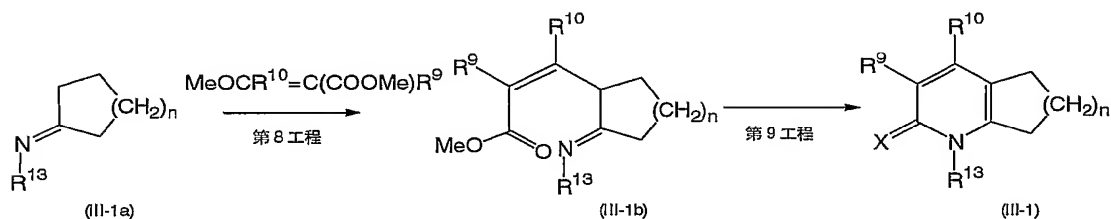
#### 第6工程

式(IIIb)で示される化合物と式(IIIb')で示される化合物を塩基の存在下で反応させ、式(IIIc)で示される化合物を製造する工程である。塩基としては、ピ

リジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等が挙げられ、特にピリジンが好ましい。反応溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、トルエン等が挙げられ、特にジエチルエーテルが好ましい。反応温度は、0～200℃、特に好ましくは室温～100℃である。

## 5 第7工程

式(IIIc)で示される化合物を塩基の存在下閉環させ、式(III)で示される化合物を製造する工程である。塩基としては、金属ナトリウム、金属アルコキシド(例えば、ソジウムメトキシド等)が使用される。反応溶媒としては、アルコール(例えば、メタノール、エタノール)とベンゼン又はトルエン等との混合溶媒が好ましい。反応温度は、0～200℃、特に好ましくは室温～100℃である。



(式中、各記号は前記と同意義；nは1以上の整数である)

## 第8工程

式(III-1a)で示される化合物に式：MeOCR<sup>10</sup>=C(COOMe)R<sup>9</sup>で示される化合物を反応させ、式(III-1b)で示される化合物を得る工程である。式：MeOCR<sup>10</sup>=C(COOMe)R<sup>9</sup>で示される化合物としては、メトキシメチレンマロン酸ジメチル、メトキシメチレンマロン酸ジエチル等があげられる。反応溶媒としては、ジグライム、トルエン等が挙げられる。反応温度は、室温～200℃、好ましくは100℃～150℃である。

## 20 第9工程

式(III-1b)で示される化合物を加温して、式(III-1)で示される化合物を製造する工程である。本工程は、反応溶媒としてジグライム又はトルエンを使用し、室温～200℃、特に100℃～150℃で行うのが好ましい。なお、第8工程と第9工程は連続して、即ち式(III-1b)で示される化合物を単離せずに行っても



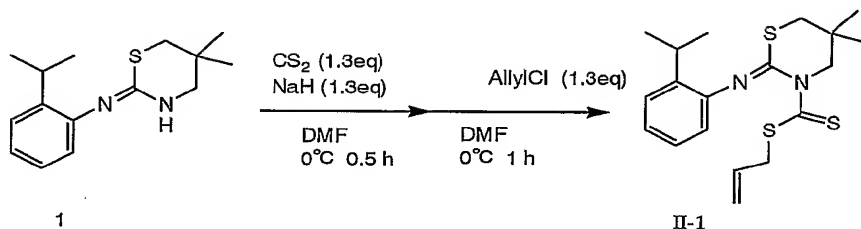
よい。

上記（９）記載の化合物は、WO97/29079 記載の製造法に従って製造することができる。上記（１０）記載の化合物は、WO99/02499 記載の製造法に従って製造することができる。上記（１１）記載の化合物は、WO00/40562 記載の製造法  
5 に従って製造することができる。上記（１２）～（２３）のいずれかに記載の化合物も、それぞれの文献を参考にして製造することができる。

### 実施例

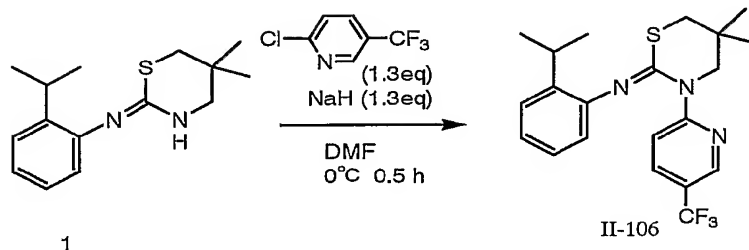
例えば、本発明に使用されるカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化  
10 合物は、以下のように製造することができる。

実施例 A 2-（2-イソプロピルフェニル）イミノ-3-（アリルチオ）チオカルボニル-5, 5-ジメチル-1, 3-チアジン（化合物 II-1）の製造



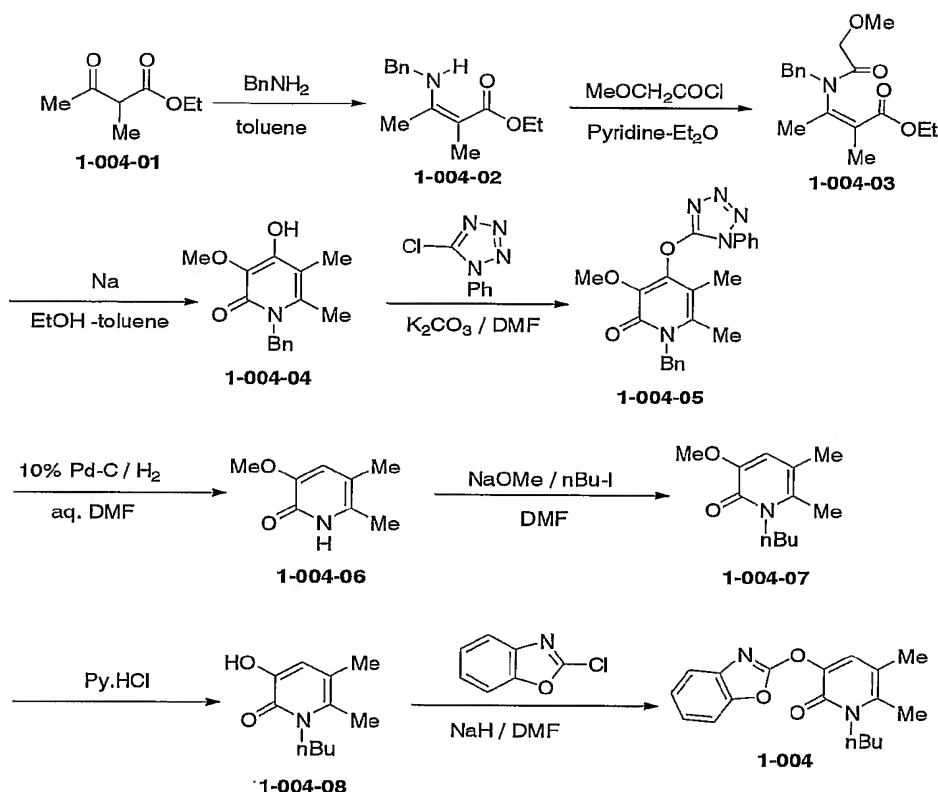
WO01/19807 記載の方法によって得られた 2-（2-イソプロピルフェニル）  
イミノ-5, 5-ジメチル-1, 3-チアジン(0.26 g)、二硫化炭素(0.10 g)、N,  
N-ジメチルホルムアミド(3 mL)の混合液に、60%水素化ナトリウム(0.05 g)を  
氷冷下で加えた。30 分間攪拌後、アリルクロリド(0.10 g)を加え、0℃で 1 時  
間攪拌した。反応液に水(80 mL)を加え、ジエチルエーテル(100 mL)で抽出した。  
20 抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、2-  
（2-イソプロピルフェニル）イミノ-3-（アリルチオ）チオカルボニル-5,  
5-ジメチル-1, 3-チアジン(0.26 g、収率 69%)を淡黄色油状物として得  
た。

実施例 B 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 II-106)の製造



- 5 WO01/19807 記載の方法によって得られた 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.26 g)、5-トリフルオロメチル-2-クロロピリジン(0.24 g)、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)の混合液に、60%水素化ナトリウム(0.05 g)を氷冷下で加えた。室温で 2 時間攪拌後、水(80 mL)を加え、ジエチルエーテル(100 mL)で抽出した。無水硫酸マグネシウム
- 10 で乾燥後、減圧濃縮してた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.13 g、収率 32%)を無色油状物として得た。

## 15 実施例 C



a) エチル 3-ベンジルアミノ-2-メチルクロトナート(1-004-02)の合成

エチル 2-メチルアセトアセタート(1-004-01)(115.34 g)、ベンジルアミン(85.73 g)、トルエン(1.6 L)の溶液を、窒素気流中 145℃の油浴で8時間共沸脱水を行った。ベンジルアミン(12.86 g)を追加し、更に脱水を行った。6時間後、常圧蒸留を行い約 600 mL を留去した。さらに減圧留去し、エチル 3-ベンジルアミノ-2-メチルクロトナート(1-004-02)(195.66 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.43 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H), 9.65 (brs, 1H).

b) エチル 3-(*N*-ベンジルメトキシアセタミド)-2-メチルクロトナート(1-004-03)の合成

エチル 3-ベンジルアミノ-2-メチルクロトナート(1-004-02)(97.83 g)をエーテル(2 L)に溶解し、窒素気流中氷冷下で攪拌した。ピリジン(35.6 mL)を添加後、内温 5 ~ 6℃でメトキシアセチルクロリド(40.2 mL)のエーテル溶液を 45

分で滴下した。30分攪拌後、さらに室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水(1.5 L)中に注入し、エーテルで2回抽出した。抽出液を、水洗(1 L)1回後、重曹水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、エチル 3-(*N*-ベンジルメトキシアセタミド)-2-メチルクロトナート(1-004-03)(111.47 g, 91.3%)を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.97 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 3.98 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.12 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J=14.4$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J=14.4$  Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

c) 1-ベンジル-5,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-04)の合成

窒素気流中、トルエン(1.39 L)及びエタノール(2.08 mL)の溶液中に金属ナトリウム片(7.98 g)を加え入れ、140℃油浴中で攪拌還流した。反応液にエチル(1-ベンジル)-メトキシアセタミド-2-メチルクロトナート(1-004-03)(105.93 g)のトルエン(340 mL)溶液を1時間20分で滴下し、攪拌還流を行った。2時間後、反応混合物を氷冷攪拌し、4 N塩酸-ジオキサン(86.8 mL)を10分で滴下した。室温で2時間攪拌後、析出物をろ取した。トルエンで洗浄し、得られた析出物(73.16 g)にクロロホルム(500 mL)と水(500 mL)を加えた。65℃水浴上で加温溶解し、振とう分液後、さらにクロロホルム(250 mL)で抽出した。水洗(250 mL)1回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧留去後、残渣(54.95 g)を酢酸エチルエステル(50 mL)及びエーテル(50 mL)で洗浄し、1-ベンジル-5,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-04)(53.95 g, 60.0%)を膚色結晶として得た。

融点: 212℃。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.38 (brs, 2H), 6.41 (brs, 1H), 7.11-7.33 (m, 5H).

d) 1-ベンジル-5,6-ジメチル-3-メトキシ-4-O-(1-フェニル-1*H*-テトラゾリル)-2-ピリドン(1-004-05)の合成

1-ベンジル-5, 6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ピリ  
ドン(1-004-04)(25.93 g)、5-クロロ-1-フェニル-1*H*-テトラゾール  
(21.67 g)、および炭酸カリウム (27.64 g)に、窒素気流中DMF(300 mL)を加え  
た。懸濁液を室温で4.5時間攪拌後、反応液を氷水(1 L)中に注入し、酢酸エチ  
5 ル(500 mL)で3回抽出した。2回水洗(500 mL)し、硫酸マグネシウムで乾燥後、  
減圧留去した。残渣(42.4 g)をアセトン(300 mL)に加温溶解し、減圧濃縮後、エ  
ーテル(300 mL)を加えた。析出した結晶を濾取し、1-ベンジル-5, 6-ジメ  
チル-3-メトキシ-4-*O*-(1-フェニル-1*H*-テトラゾリル)-2-ピ  
リドン(1-004-05)(29.87 g, 74.0%, 融点: 178°C)を得た。濾液は濃縮後、シリ  
10 カゲルカラムクロマトグラフィー(150g, CHCl<sub>3</sub>)で精製し、1-004-05 (4.3g, 10.7%)  
を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.41 (brs,  
2H), 7.15-7.84 (m, 10H).

e) 5, 6-ジメチル-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-06)の合成

15 1-ベンジル-5, 6-ジメチル-3-メトキシ-4-*O*-(1-フェニル-  
1*H*-テトラゾリル)-2-ピリドン(1-004-05)(27.15 g)のDMF(272 mL)溶液  
に10%パラジウム炭素(5.43 g)の水(27 mL)懸濁液を加え、室温で中圧還元(5  
kg/cm<sup>2</sup>加圧下)を行った。途中で10%パラジウム炭素(2.72 g)を追加した。4  
8時間後、触媒をセライト上で濾去し、メタノール洗浄後減圧留去した。残渣に  
20 水(160 mL)を加え、85°C水浴上で加熱した。不溶物を濾去し、熱水で洗浄後(不  
溶物、8.77 g)減圧留去した。残渣(11.55 g)にアセトン(110 mL)を加え、室温攪  
拌後、無色粉末を濾取し1-004-06 (8.23g, 79.8%, 融点: 215-219°C)を得  
た。濾液を濃縮後、残渣から同様な処理により、1-004-06 (0.31 g, 3.0%)を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.41 (brs,  
25 2H), 7.15-7.84 (m, 10H).

f) 1-ブチル-5, 6-ジメチル-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-07)  
の合成

5, 6-ジメチル-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-06)(306 mg)及び水酸化カリウム(157 mg)にn-ブタノール(13 mL)を加えた。懸濁液に窒素気流中、1-ヨードブタン(0.44 mL)を加え、85℃油浴中で加熱攪拌した。24時間後、反応液を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で溶解した。酢酸エチルで2回抽出後、水洗1回行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣(330 mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ローバーカラムB、トルエン-アセトン(3:1))で精製し、1-ブチル-5, 6-ジメチル-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-07)(124 mg, 29.6%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.48 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H).

g) 1-ブチル-5, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-ピリドン(1-004-08)の合成

1-ブチル-5, 6-ジメチル-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-07)(124 mg)にピリジニウムクロリド(293 mg)を加え、窒素気流中、200℃油浴中で加熱攪拌した。30分後、反応液にエーテル及び水を加え、溶解後、エーテルで2回抽出した。水洗1回行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、1-ブチル-5, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-ピリドン(1-004-08)(94 mg, 81%)を得た。

融点: 112-116℃

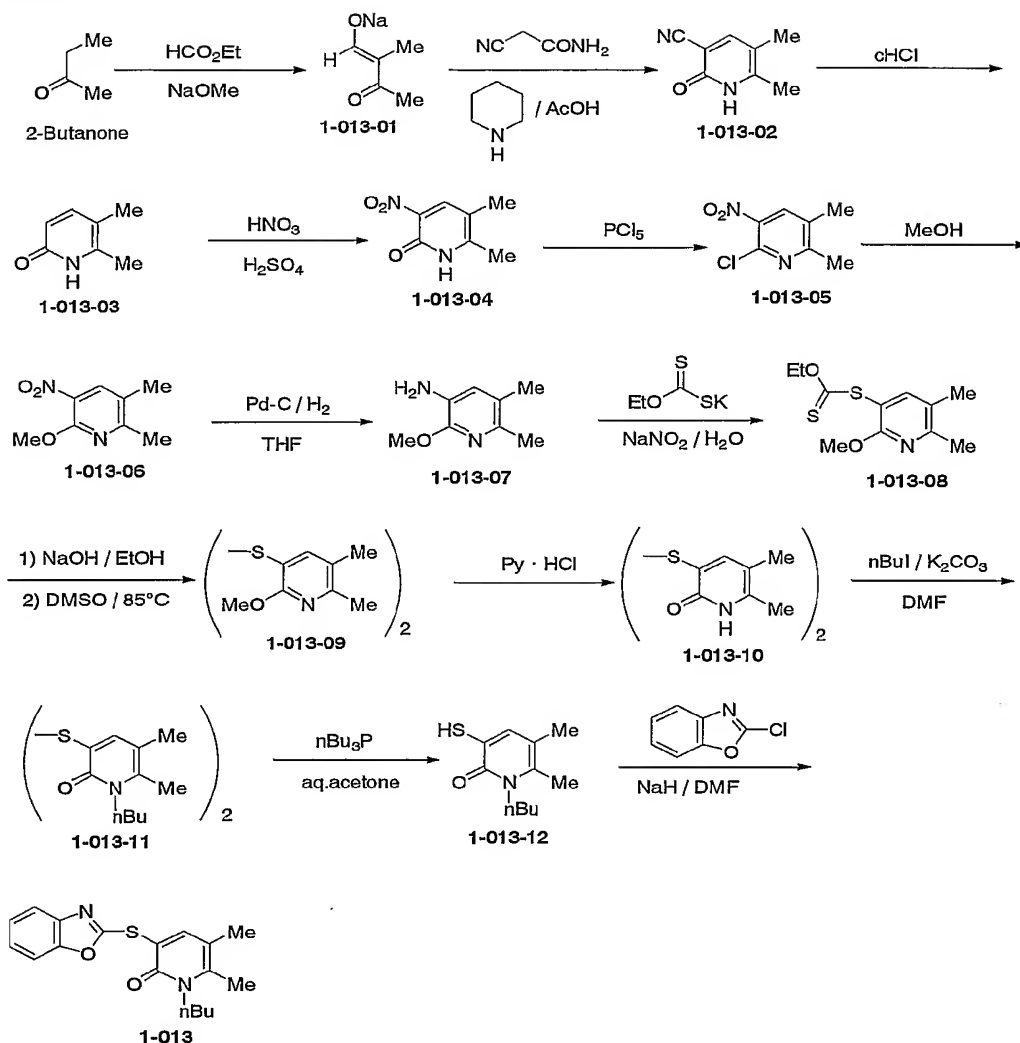
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.50 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.66 (brs, 2H).

h) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1-ブチル-5, 6-ジメチル-1*H*-ピリジン-2-オン(1-004)の合成

1-015と同様に行った(66.7%)。

融点: 106-108℃

## 実施例 D



## a) 2-メチル-3-オキソブタナール ナトリウム塩(1-013-01)の合成

28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(138 mL)に窒素気流中、エーテル(920 mL)を加え希釈した。氷冷攪拌下、2-ブタノン(51.2 g)とエチルホルメート(57.2 g)の混合物を、内温4~6℃にて45分で滴下した。30分攪拌後、一晩室温攪拌を行った。析出した無色粉末をろ取し、2-メチル-3-オキソブタナール ナトリウム塩(1-013-01)(60.66 g, 70%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.62 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 8.99 (s, 1H).

## b) 3-シアノ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(1-013-02)の合成

2-メチル-3-オキソブタナール ナトリウム塩(1-013-01)(34.73 g)に水

(546 mL)、2-シアノアセタミド(23.91 g)、続いて1.76モル ピペリジニウムアセタート(119.4 mL)を加え、127℃油浴中で攪拌還流した。21時間後、反応液に内温65℃で酢酸(42.7 mL)を少しずつ加えた(15分)。内温24℃になるまで攪拌を続け、析出した結晶をろ取し、水洗して3-シアノ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(1-013-02)(27.76 g, 65.9%)を得た。

融点：258-263℃

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 12.45 (brs, 1H).

c) 5,6-ジメチル-2-ピリドン(1-013-03)の合成

3-シアノ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(1-013-02)(12.0 g)の水(293 mL)の懸濁液に、濃塩酸(293 mL)を加え、135℃油浴中で攪拌還流した。3日後、反応液を冷却し、減圧留去した。残渣(24.75 g)にクロロホルム(300 mL)とメタノール(15 mL)を加え、65℃水浴上で加温し、不溶物をろ去した。不溶物をクロロホルム(200 mL)とメタノール(10 mL)で同様に処理した。濾液をあわせ、減圧留去した。残渣(13.26 g)にメタノール(150 mL)、炭酸カリウム(10 g)を加え、30分室温攪拌後、不溶物をろ去し、減圧留去した。残渣(14.7 g)にクロロホルム(200 mL)を加え、再び不溶物をろ去し、減圧留去して5,6-ジメチル-2-ピリドン(1-013-03)(9.41g, 94.3%)を得た。

融点：202-207℃

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.05 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 13.17 (brs, 1H).

d) 5,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリドン(1-013-04)の合成

5,6-ジメチル-2-ピリドン(1-013-03)(3.695 g)に氷冷下、濃硫酸(38 mL)を加えて溶解した。氷冷攪拌下、70%硝酸(3.53 mL)を内温3~5℃で50分で滴下した。2時間攪拌後、反応液を氷中に少しずつ加え入れた。析出した結晶をろ取し、水洗して5,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリドン(1-013-04) (3.102 g, 61.5%, 融点：251-257(分解))を得た。また、水層をクロロホルムで5



回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をろ取し、更に 271 mg (5.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO):  $\delta$  2.06 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 8.35 (s, 1H), 12.79 (brs, 1H).

5 e) 2-クロロ-5, 6-ジメチル-3-ニトロピリジン(1-013-05)の合成

5, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリドン(1-013-04)(841 mg)及び五塩化  
燐(1.25 g)を窒素気流中、140 °C油浴中で加熱攪拌した。35分後、反応液を  
氷冷し、氷水中に注入した。クロロホルムで2回抽出し、水洗1回後、飽和重曹  
水で洗浄した。脱色炭を加え、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、結晶性  
10 残渣の2-クロロ-5, 6-ジメチル-3-ニトロピリジン(1-013-05)(842mg,  
90.2%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 8.01 (s, 1H).

f) 5, 6-ジメチル-2-メトキシ-3-ニトロピリジン(1-013-06)の合成

28%ナトリウムメトキシド(1.11 mL)のメタノール(5.5 mL)溶液を窒素気流  
15 中、室温で攪拌した。反応液に2-クロロ-5, 6-ジメチル-3-ニトロピリ  
ジン(1-013-05) (837 mg)のメタノール(6.6 mL)溶液を5分で滴下し、50 °C油浴  
中で7時間加熱攪拌した。反応液にエーテルを加え、水中に注ぎ入れ、エーテル  
2回抽出した。水洗1回行い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去してオレンジ  
20 色結晶の5, 6-ジメチル-2-メトキシ-3-ニトロピリジン(1-013-  
06)(675 mg, 82.6%)を得た。

融点: 71 - 73 °C

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 8.07 (s, 1H).

g) 3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-メトキシピリジン(1-013-07)の合成

25 5, 6-ジメチル-2-メトキシ-3-ニトロピリジン(1-013-06)(2.56 g)をテ  
トラヒドロフラン(41 mL)に溶解し5%パラジウム炭素(450 mg)のメタノール(41  
mL)懸濁液を加え、接触還元を行った。3時間後、触媒をろ去し、減圧留去して

褐色結晶の 3-アミノ-5,6-ジメチル-2-メトキシピリジン(1-013-07)  
(2.096 g, 97.9%)を得た。

融点: 56-58 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48-3.49 (brs, 2H),  
5 3.95 (s, 3H), 6.70 (s, 1H).

h) 5,6-ジメチル-3-[[エトキシ(チオカルボニル)]チオ]-2-メ  
トキシピリジン(1-013-08)の合成

3-アミノ-5,6-ジメチル-2-メトキシピリジン(1-013-07)(1.787 g)を  
水(3 mL)と濃塩酸(3 mL)に溶解後、氷-アセトン冷浴下、攪拌した。反応液に、  
10 亜硝酸ソーダ(4.81 g)の水(27.1 mL)溶液を内温-4~-5 °Cで45分で滴下後、2  
0分攪拌した。一方、エチルキサントゲン酸カリウム(12.64 g)の水溶液(17.3 mL)  
を、40 °C油浴中で加温攪拌下し、その中に先に調製したジアゾニウム塩の冷却  
溶液を35分で加えた。40分加熱攪拌後、反応液を氷冷した。クロロホルムで  
3回抽出し、飽和重曹水1回、次いで飽和食塩水1回洗浄後、硫酸マグネシウム  
15 で乾燥した。減圧留去し、赤色オイルの残渣(12.49 g)をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー(300g, トルエン-ヘキサン(2:3))で精製し、5,6-ジメチル-3-  
[[エトキシ(チオカルボニル)]チオ]-2-メトキシピリジン(1-013-08) (6.281  
g, 36%)を赤色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 と 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, total 3H), 2.18 と 2.21  
20 (s, total 3H), 2.39 と 2.44 (s, total 3H), 3.94 と 3.98 (s, total 3H), 4.60 と 4.70 (q,  
*J* = 7.2 Hz, total 2H), 7.43 と 7.47 (s, total 1H).

i) (5,6-ジメチル-2-メトキシピリジン-3-イル)ジスルフィド(1-  
013-09)の合成

5,6-ジメチル-3-[[エトキシ(チオカルボニル)]チオ]-2-メ  
25 トキシピリジン(1-013-08)(6.275 g)をエタノール(200 mL)に溶解し、窒素気流中、  
室温で攪拌した。反応液に1 N水酸化ナトリウム(67 mL)を一時的に加え入れ、1  
5時間攪拌した。析出物をろ取り、水洗して析出物(543 mg)を得た。また、ろ液

に 5 N 塩酸水溶液を加え pH 3 とし、減圧留去した。残渣(7.6 g)に塩化メチレン(100 mL)を加え、室温攪拌後、不溶物をろ去し、減圧留去して析出物(2.00 g)を得た。

得られた析出物 2.00 g と 543 mg をあわせ、ジメチルスルホキサイド(20 mL)を加えた。懸濁液を、窒素気流中、85 °C 油浴中で加熱攪拌した。7 時間後、反応液に室温攪拌下、水(100 mL)を加え入れ、30 分間氷冷攪拌した。析出物を濾取して、(5, 6-ジメチル-2-メトキシピリジン-3-イル)ジスルフィド(1-013-09)(2.23 g, 54.4%)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.53 (s, 1H).

j) (5, 6-ジメチル-2-ピリドン-3-イル)ジスルフィド(1-013-10)の合成

(5, 6-ジメチル-2-メトキシピリジン-3-イル)ジスルフィド(1-013-09)(2.225 g)にピリジニウムクロリド(7.69 g)を加え、窒素気流中、160 °C 油浴中で加熱攪拌した。40 分後、反応液を冷却し、水(100 mL)を加え、室温で攪拌した。ろ取し、水洗して(5, 6-ジメチル-2-ピリドン-3-イル)ジスルフィド(1-013-10)(1.736 g, 85.1%)を褐色粉末として得た。また、水層をクロロホルムで 2 回抽出し、水洗 2 回行い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣(81 mg)をエタノールで洗い、さらに目的物(41 mg, 2.0%)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 11.89 (brs, 1H).

k) (1-ブチル-5, 6-ジメチル-2-ピリドン-3-イル)ジスルフィド(1-013-11)の合成

(5, 6-ジメチル-2-ピリドン-3-イル)ジスルフィド(1-013-10) (31 mg)の DMF (1 mL)懸濁液に、1-ヨードブタン(78 mg)および炭酸カリウム(42 mg)を加え、窒素気流中、3 日間室温攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水

中に注ぎ入れ、酢酸エチルで2回抽出した。水洗1回行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して1-ブチル体(1-013-11)を含む粗製物(39 mg, 92.9%)を得た(NMRより1-ブチル体の含量は20%)。

1) 1-ブチル-5,6-ジメチル-3-メルカプト-2-ピリドン(1-013-12)

## 5 の合成

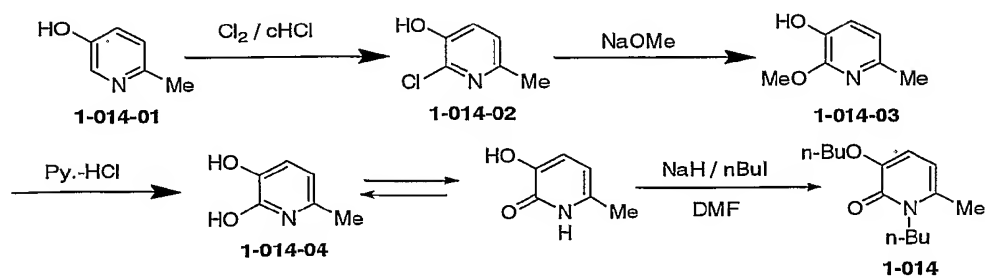
(1-ブチル-5,6-ジメチル-2-ピリドン-3-イル)ジスルフィド(1-013-11)(123 mg)をアセトン(8 mL)に溶解し、室温攪拌下、トリ-n-ブチルホスフィン(0.16 mL)を加えた。さらに水(4 mL)を少しずつ加え、2時間攪拌後、一晩室温放置した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水を加えた。塩化メチレンで2回抽出し、水洗1回、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣(277 mg)を分取薄層クロマトグラフィー(トルエン-アセトン(39:1))で精製し、結晶性の1-ブチル-5,6-ジメチル-3-メルカプト-2-ピリドン(1-013-12)(11 mg, 8.9%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H).

m) 1-ブチル-5,6-ジメチル-3-(ベンズオキサゾール-2-イル)チオ-2-ピリドン(1-013)の合成

先の実施例 1-015 と同様に行い、1-ブチル-5,6-ジメチル-3-メルカプト-2-ピリドン(11 mg)から、結晶性の 1-013 (4.5 mg, 26.5%)を得た。

## 実施例 E



a) 2-クロロ-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-02)の合成

5 5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(1-014-01)(27.01 g)に濃塩酸(200 mL)を加えて溶解し、68-74℃にて塩素ガスを7時間通じた。反応液を一夜放置後、窒素ガスを通じ揮発性物を除去し、減圧濃縮して結晶性残渣を得た。メタノールに溶かし、活性炭処理後、再結晶して2-クロロ-3-ヒドロキシ-6-メチル  
5 ピリジン(1-014-02)(23.96 g, 67.3%)を得た。

b) 2-メトキシ-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-03)の合成

金属製封管に2-クロロ-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-02)(22.91 g)および28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(120 mL)を加え、150℃で3日間反応した。反応液に氷水(100 mL)を加え、酢酸で中和後、乾固  
10 した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、2-メトキシ-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-03)(10.44 g, 48.1%)を得た。なお、原料を含むフラクションは再度反応に供した。

$^1\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.60 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H).

15 c) 2,3-ジヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-04)の合成

2-メトキシ-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-03)(10.43 g)にピリジン塩酸塩(43.3 g)を加え、窒素気流下160℃で1時間、さらに170℃で20分加熱した。反応液に水(50 mL)を加え、5%メタノール/酢酸エチルおよび酢酸エチルで抽出を繰り返した。抽出液を濃縮乾固して、灰白色の2,3-  
20 ジヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-04)を得、精製することなく次の反応に用いた。

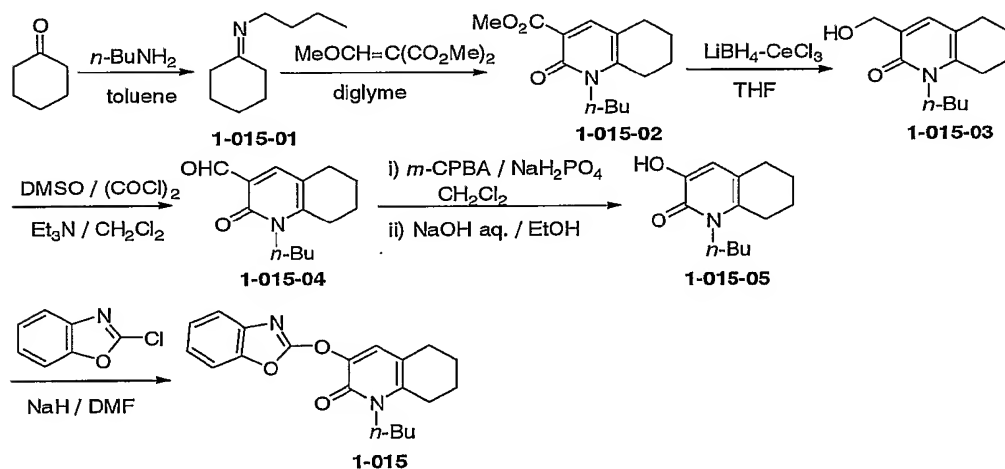
d) 1-ブチル-3-ブチル-6-メチル-2-ピリドン(1-014-05)の合成

粗製の2,3-ジヒドロキシ-6-メチルピリジン(1-014-04)(16.04 g)を乾燥DMF(70 mL)に溶かし、60%水素化ナトリウム(10.25 g)を少量ずつ加え、窒  
25 素下室温で30分攪拌した。つぎに1-ヨードブタン(29.1 mL)-DMF(30 mL)よりなる溶液を20分で滴下、室温で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル(150 mL)で3回抽出した。さらに水層をクロロホルム

でかさねて抽出した。有機層を併せ、活性炭処理後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、1-ブチル-3-*O*-ブチル-6-メチル-2-ピリドン(1-014)(8.915 g)を油状物として得た(2工程の通算収率 50.1%)。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H), 1.43 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.01 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 F



10

#### a) N-n-ブチル-N-シクロヘキシリデンアミン(1-015-01)の合成

- シクロヘキサノン(10.36 mL, 0.1 mol)に、*n*-ブチルアミン (9.88 mL, 0.1 mol)とトルエン(15 mL)を加え、モレキュラーシーブ 4 Å を入れたディーンスターク還流管を用いて脱水条件下、24時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却
- 15 後減圧濃縮し、残渣を減圧蒸留(64°C, 2 mmHg)して、N-n-ブチル-N-シクロヘキシリデンアミン(1-015-01) (12.8 g, 84%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.35 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.58 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.61-1.70 (m, 4H), 1.71-1.77 (m, 2H), 2.30 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.34 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H).

- 20 b) 1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノ

リン-3-カルボン酸メチルエステル(1-015-02)の合成

N-n-ブチル-N-シクロヘキシリデンアミン(1-015-01)(12.8 g, 83.6 mmol)をジグライム(75 mL)に溶解し、120 °Cに加熱した。反応液にメトキシメチレンマロン酸ジメチル(14 g, 80.4 mmol)のジグライム溶液(75 mL)を1時間かけて滴下し、さらに120 °Cで3時間加熱した。反応液を冷却後、ジグライムを減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル)で精製して、1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル(1-015-02)(15 g, 71%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.43 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.87 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H).

c) 1-ブチル-3-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン(1-015-03)の合成

1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル(1-015-02)(130 mg, 0.5 mmol)をTHF(12 mL)に溶解し、CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (372.6 mg, 1 mmol)と水素化ホウ素リチウム(21.8 mg, 1 mmol)を加え、室温で20分攪拌した。反応液に1*N*塩酸(20 mL)を加え、酢酸エチル(40 mL)で抽出後、飽和食塩水(30 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をもう一度上記と同じ条件で反応させ、同様の後処理を行った。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル)で精製して、1-ブチル-3-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン(1-015-03) (80 mg, 68%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.43 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.65 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.85 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.8 Hz,

2H), 4.53 (s, 2H), 7.02 (s, 1H).

d) 1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド(1-015-04)の合成

DMSO (0.54 mL, 7.64 mmol)を塩化メチレン(27 mL)に溶解し、-78℃に冷却した。この溶液にオキサリルクロリド(0.4 mL, 4.58 mmol)ならびに1-ブチル-3-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン (1-015-03)(0.9 g, 3.82 mmol)の塩化メチレン溶液(20 mL)を順次滴下した。トリエチルアミン(1.33 mL, 9.55 mmol)を加え、-78℃で5分攪拌した後、徐々に室温へ昇温した。室温でさらに20分攪拌した後、反応液に1*N*塩酸(50 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル)で精製して、1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド(1-015-04)(0.5 g, 56%)を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.46 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.68 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.74 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.88 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

e) 1-ブチル-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン(1-015-05)の合成

1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド(1-015-04)(160 mg, 0.69 mmol)を塩化メチレン(10 mL)に溶解し、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (190 mg, 1.38 mmol)とメタクロロ過安息香酸(237 mg, 1.38 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール(5 mL)に溶解し、2*M*水酸化ナトリウム水溶液(0.35



mL, 0.7 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に0.2 N塩酸(7 mL)を加え、酢酸エチル(25 mL)で抽出後、飽和食塩水(10 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル)で精製して、1-ブチル-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン(1-015-05) (82 mg, 54%)を淡褐色結晶として得た。

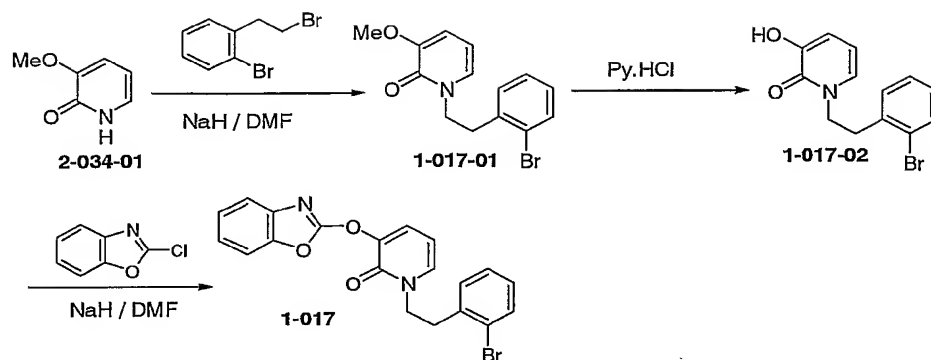
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.42 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.60-1.74 (m, 4H), 1.83 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H).

f) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1-ブチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン(1-015)の合成

1-ブチル-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン(1-015-05)(10 mg, 0.045 mmol)をDMF(1 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(2.7 mg, 0.068 mmol)を加え、室温で5分激しく攪拌した。反応液に2-クロロベンゾオキサゾール (7.7 μL, 0.068 mmol)を加え、室温で20分攪拌後、1 N塩酸(3 mL)を加えた。酢酸エチル(8 mL)で抽出、飽和食塩水(4 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル)で精製して、3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1-ブチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1*H*-キノリン-2-オン(1-015) (12 mg, 79%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.74 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.87 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 6.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.9 Hz, 2.4 Hz, 1H).

実施例 G



a) 1-(2-ブロモフェネチル)-3-メトキシ-2-ピリドン(1-017-01)の合成

2-034-02と同様にして合成した(44%)。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 7.07-7.22 (m, 3H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H).

b) 1-(2-ブロモフェネチル)-3-ヒドロキシ-2-ピリドン(1-017-02)の合成

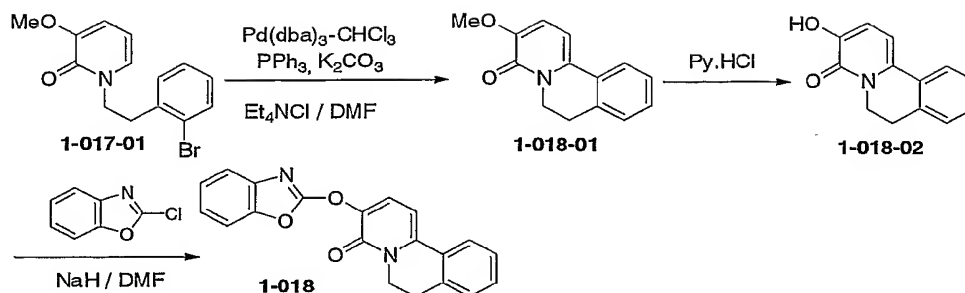
- 10 1-004-08と同様にして合成した(100%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.02 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 1H).

- c) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1-(2-ブロモフェネチル)-2-ピリドン(1-017)の合成

1-015と同様にして合成した(70%)。

実施例 H



a) 3-メトキシ-6,7-ジヒドロピリド[2,1,a]イソキノリン-4-オン(1-018-01)の合成

1-(2-ブロモフェネチル)-3-メトキシ-2-ピリドン(1-017-01)(100  
 5 mg)のDMF(4.0 mL)溶液に、室温でPd(dba) $\cdot$ CHCl $_3$ (30 mg)、Et $_4$ NCl(54 mg)、  
 及び炭酸カリウム(67 mg)を加えた。120℃で3時間攪拌した後、溶媒を留去し、  
 残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分離した。水層  
 を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水  
 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた粗生成物を分取  
 10 薄層クロマトグラフィー(トルエン/アセトン=1/1)で精製して、3-メトキシ-  
 6,7-ジヒドロピリド[2,1,a]イソキノリン-4-オン(1-018-02)(50.6  
 mg, 69%)を油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  2.97 (t,  $J$ =6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.34 (t,  $J$ =  
 6.3 Hz, 2H), 6.64 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H),  
 15 7.64-7.67 (m, 1H).

b) 3-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロピリド[2,1,a]イソキノリン-4-  
 オン(1-018-02)の合成

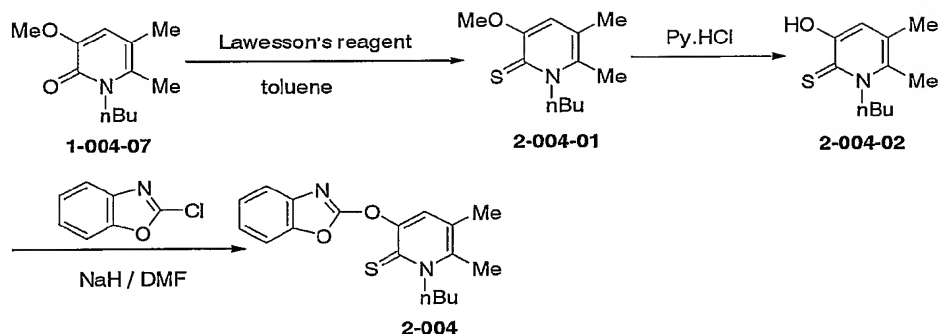
1-004-08と同様にして合成した(98%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  3.00 (t,  $J$ =6.6 Hz, 2H), 4.35 (t,  $J$ =6.6 Hz, 2H),  
 20 6.71 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.64-7.68  
 (m, 1H).

d) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-6,7-ジヒドロピリド[2,  
 1,a]イソキノリン-4-オン(1-018)の合成

1-004 と同様にして合成した(47%)。

# 実施例 I



- 5 a) 1-ブチル-5,6-ジメチル-3-メトキシ-2-チオピリドン(2-004-01)の合成

1-ブチル-5,6-ジメチル-3-メトキシ-2-ピリドン(1-004-07) (222 mg)及びローソン試薬(502 mg)にトルエン(8 mL)を加え懸濁し、窒素気流中、攪拌還流を行った。7時間後、反応液にメタノール(25 mL)を加え室温で1時間攪拌後、減圧留去した。残渣(0.80 g)をローバーカラムBを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン(4:1))を行い、1-ブチル-5,6-ジメチル-3-メトキシ-2-チオピリドン(2-004-01) (177 mg, 74.1%)を得た。

融点：111-112℃

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.70-1.95 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.90 (brs, 2H), 6.54 (s, 1H).

- b) 1-ブチル-5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-チオピリドン(2-004-02)の合成

1-013-10と同様に行うことにより、2-004-01 (170 mg)から1-ブチル-5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-チオピリドン(2-004-02) (118 mg, 74.2%)を得た。

融点：81-88℃

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.72 (brs, 2H), 6.87 (s, 1H), 8.44 (brs, 1H).

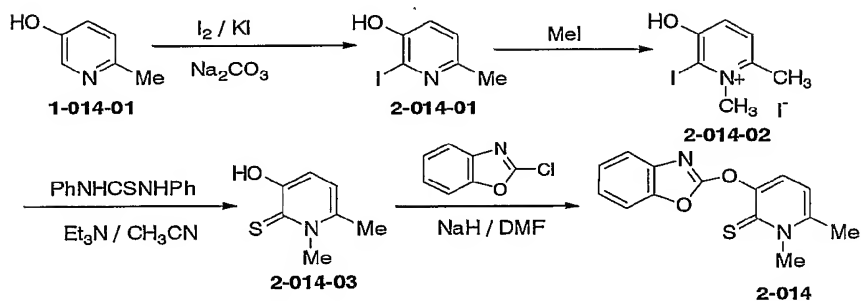
c) 1-ブチル-5,6-ジメチル-3-O-(ベンズオキサゾール-2-イル)-2-チオピリドン(2-004)の合成

実施例 1-004 と同様に行うことにより、2-004-02 (118 mg) から 1-ブチル-5,6-ジメチル-3-O-(ベンズオキサゾール-2-イル)-2-チオピリドン (2-004) (84mg, 45.9%) を得た。

融点: 185 - 187 °C

10

#### 実施例 J



a) 2-ヨード-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(2-014-01)の合成

5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(1-014-01)(36.11 g)に炭酸ソーダ (68.0 g)および水(810 mL)を加え、室温で攪拌溶解した。ヨウ素(117 g)およびヨウ化カリウム(117 g)の水(810 mL)溶液を35分間で滴下した。析出した橙黄色の結晶をろ過、減圧乾燥して2-ヨード-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(2-014-01)(34.1 g, 43.9%)を得た。

融点: 187 - 190 °C

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.45 (s, 3H), 6.45 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 6.6, 1.5$  Hz, 1H)

b) 3-ヒドロキシ-2-ヨード-1,6-ジメチルピリジニウム ヨーゾド (2-014-02)の合成

ガラス製の封管に 2-ヨード-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(835 mg) およびヨードメタン(3 mL)を入れ、130℃で4時間さらに180℃で1時間加熱した。反応液を濃縮乾固して、3-ヒドロキシ-2-ヨード-1,6-ジメチルピリジニウム ヨージド(2-014-02)(1.42 g)を得た。

5 c) 1,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-チオピリドン(2-014-03)の合成

3-ヒドロキシ-2-ヨード-1,6-ジメチルピリジニウム ヨージド(2-014-02)(852 mg)およびトリエチルアミン(457 mg)のアセトニトリル(10 mL)溶液に、1,3-ジフェニルチオ尿素(517 mg)を加え2時間加熱還流した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、  
10 1,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-チオピリドン(2-014-03)(279 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.47 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H).

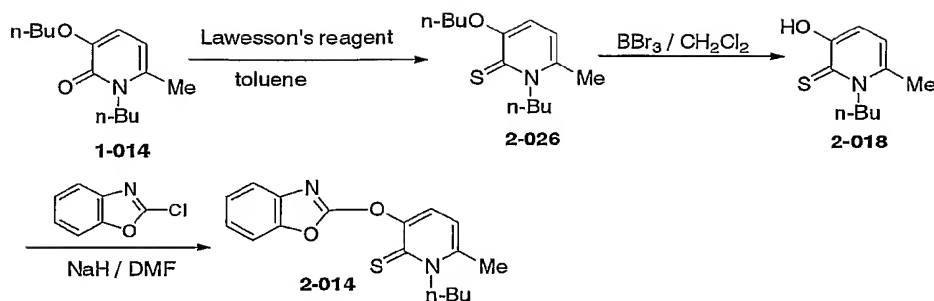
15 d) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1,6-ジメチル-1*H*-ピリジン-2-チオン(2-014)の合成

1,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-チオピリドン(2-014-03)(157 mg)をDMF(3 mL)に溶かし、60%水素化ナトリウム(52 mg)を加え、室温で7分攪拌した。反応液に2-クロロベンゾオキサゾール(184 mg)をDMF(0.5 mL)で洗い入れ、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニア水溶液および酢酸エチルにて繰り返し抽出し、抽出液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、イソプロパノール/クロロホルムより再結晶を行い、3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1,6-ジメチル-1*H*-ピリジン-2-チオン(2-014)(182 mg, 66.8%)を得た。

融点: 245-247℃

25

実施例 K



a) 1-ブチル-3-ブチル-6-メチル-2-チオピリドン(2-026)の合成

1-ブチル-3-ブチル-2-ピリドン(1-014)(8.91 g)を乾燥トルエン(200 mL)に溶かし、ローソン試薬(19.41 g)を加え、窒素気流下3.5時間加熱還流した。反応液にメタノール(80 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、油状の1-ブチル-3-ブチル-6-メチル-2-チオピリドン(2-026)(12.97 g)を得、精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.94 (t, J = 7.5Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.46 (m, 4H), 1.87 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.98 (t, J = 6.9Hz, 2H), 4.75 (brs, 2H), 6.40 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8Hz, 1H).

b) 1-ブチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-2-チオピリドン(2-018)の合成

1-ブチル-3-ブチル-6-メチル-2-チオピリドン(2-026)(12.97 g)を乾燥塩化メチレン(200 mL)に溶かし、1 mmol/mlの三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液(5.6 mL)をゆっくりと加え、室温で5時間攪拌した。反応液を氷水(150 mL)に注ぎ入れ、濃アンモニアにてpH 8-9としクロロホルムで抽出、飽和食塩水にて洗浄、アルミナ(150 g)を充填したカラムを通した。クロロホルムにて溶出し、1-ブチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-2-チオピリドン(2-018)(5.439 g, 73.4%)をオレンジ色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.02 (t, J = 7.8 Hz), 1.50 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 4.66 (brs, 2H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44(brs, 1H).

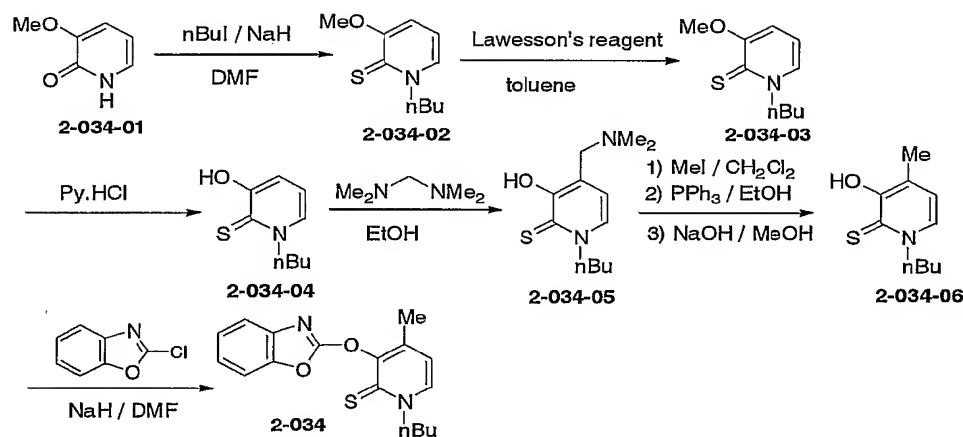
c) 1-ブチル-3-(ベンズオキサゾール-2-イルオキシ)-6-メチル-

## 2-チオピリドン(2-014)の合成

1-ブチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-2-チオピリドン(2-018)(113 mg)を乾燥DMF(1.1 mL)に溶かし、この中に60%水素化ナトリウム(36 mg)を加えて室温で30分攪拌した。2-クロロベンゾオキサゾール(112 mg)を加え、2時間40分間攪拌した。反応液に氷水(20 mL)に加え、酢酸エチル(30 mL)で2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をクロロホルムを展開溶媒とした分取薄層クロマトグラフィーで精製後、エーテルより再結晶して1-ブチル-3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-6-メチル-2-チオピリドン(2-014)(117 mg)を得た。

10 融点：125-127.5℃

## 実施例 I



## a) 1-ブチル-3-メトキシ-2-ピリドン(2-034-02)の合成

15 3-メトキシ-2-(1H)-ピリドン(2-034-01)(5.0 g)のDMF(40 mL)溶液に、室温で60%水素化ナトリウム(2.2 g)を加えた。20分攪拌後、1-ヨードブタン(15.5 g)を加え、さらに40分間攪拌した。水を加え、溶媒を留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、  
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン=4/1)で精製して、1-ブチル-



3-メトキシ-2-ピリドン(2-034-02) (6.7 g, 93%)を油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H).

5 b) 1-ブチル-3-メトキシピリジン-2-チオン(2-034-03)の合成

1-ブチル-3-メトキシ-2-ピリドン(2-034-02)(6.4 g)のトルエン(150 mL)溶液にローソン試薬 (16.8 g) を加え、加熱還流した。3時間攪拌後、室温でメタノール(100 mL)を加え、さらに30分攪拌した。減圧下で溶媒を留去後、水及び酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン=4/1)で精製し、1-ブチル-3-メトキシピリジン-2-チオン(2-034-03) (5.6 g, 80%)を油状物質として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.36-1.48 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.61 (dd,  $J = 7.9, 6.2$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 6.2, 1.2$  Hz, 1H).

c) 1-ブチル-3-ヒドロキシピリジン-2-チオン(2-034-04)の合成

1-ブチル-3-メトキシピリジン-2-チオン(2-034-03)(1.4 g)にピリジン塩酸塩(3.6 g)を加えた。190℃で40分間攪拌後、水及び酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、1-ブチル-3-ヒドロキシピリジン-2-チオン(2-034-04)(1.02 g, 78%)を油状物質として得た。

25  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 4.53 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.66 (dd,  $J = 7.6, 6.7$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 6.7, 1.2$  Hz, 1H), 8.61 (brs, 1H).

d) 1-ブチル-3-ヒドロキシ-4-(N,N-ジメチルアミノメチル)ピリジ

ン-2-チオン(2-034-05)の合成

1-ブチル-3-ヒドロキシピリジン-2-チオン(2-034-04)(1.0 g)の10%  
含水エタノール(20 mL)溶液に、室温でN, N, N', N'-テトラメチルジア  
ミノメタン(1.70 g)を加えた。75℃で24時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、  
5 1-ブチル-3-ヒドロキシ-4-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピリジン-  
2-チオン(2-034-05)(1.3 g, 95%)を油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.39-1.47 (m, 2H),  
1.86-1.93 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*  
= 6.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H).

10 e) 1-ブチル-3-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-2-チオン(2-034-06)  
の合成

1-ブチル-3-ヒドロキシ-4-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピリジン  
-2-チオン(2-034-05)(1.0 g)の塩化メチレン(20 mL)溶液に室温でヨードメタ  
ン(2.1 g)を加えた。1時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にエタノール  
15 (20 mL)、およびトリフェニルホスフィン(1.6 g)を加えた。75℃で20時間攪  
拌後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にメタノール(10 mL)、及び1N水酸化ナ  
トリウム水溶液(8 mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、  
得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン=4/1)で精  
製し、1-ブチル-3-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-2-チオン(2-034-  
20 06)(0.57 g, 70%)を油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.36-1.48 (m, 2H),  
1.84-1.94 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 4.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H),  
7.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

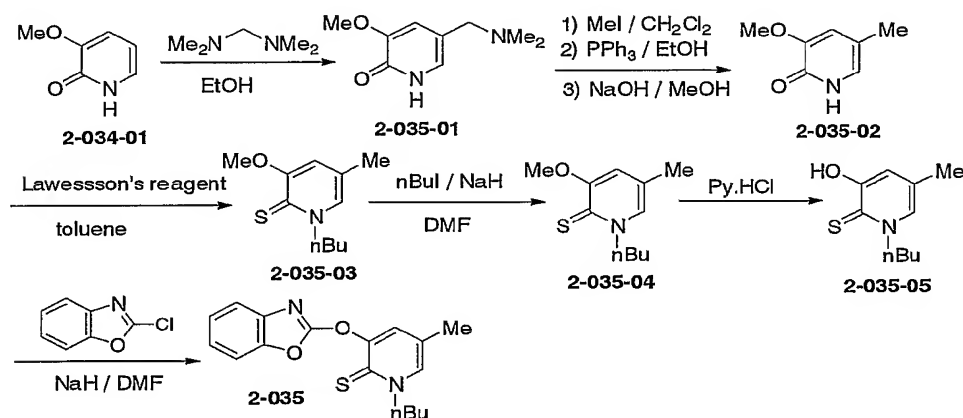
f) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1-ブチル-4-メチルピ  
25 リジン-2-チオン(2-034)の合成

1-ブチル-3-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-2-チオン(2-034-06)  
(50 mg)のDMF(1.0 mL)溶液に、室温で60%水素化ナトリウム(15 mg)を加え

た。20分間攪拌後、2-クロロベンゾオキサゾール(85 mg)を加え、さらに75℃  
 で17時間攪拌した。水を加え、溶媒を留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム  
 水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで3回抽出し  
 5 した。溶媒を減圧下で留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ト  
 ルエン/アセトン=4/1)で精製することにより3-(ベンゾオキサゾール-2-イ  
 ルオキシ)-1-ブチル-4-メチルピリジン-2-チオン(2-034)(73 mg, 92%)  
 を黄色結晶として得た。得られた結晶をさらに再結晶 (塩化メチレン/エーテル)  
 により精製した。

10

## 実施例M



a) 5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-3-メトキシ-2(1H)-ピリ  
 ドン(2-035-01)の合成

15 3-メトキシ-2(1H)-ピリドン(2-034-01)(5.0 g)の10%含水エタノー  
 ル(150 mL)溶液に、室温でN,N,N',N'-テトラメチルジアミノメタン(54  
 mL)を加え、加熱還流した。48時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、得られた  
 粗生成物をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=6/4/1)  
 で精製し、5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-3-メトキシ-2(1H)  
 20 -ピリドン(2-035-01)(4.5 g, 53%)を油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (s, 6H), 3.17 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.86 (d, J

= 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H).

b) 3-メトキシ-5-メチル-2-(1H)-ピリドン(2-035-02)の合成

2-034-06と同様にして合成した(71%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.62 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J$  = 2.1, 1.2 Hz, 1H).

c) 1-ブチル-3-メトキシ-5-メチル-2-ピリドン(2-035-03)の合成

2-034-02と同様にして合成した(63%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.29-1.42 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.08 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 6.45 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J$  = 2.1, 1.2 Hz, 1H).

d) 1-ブチル-3-メトキシ-5-メチルピリジン-2-チオン(2-035-04)の合成

2-034-03と同様にして合成した(100%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.35-1.48 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.59 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).

e) 1-ブチル-3-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-2-チオン(2-035-05)の合成

2-034-04と同様にして合成した(76%)。

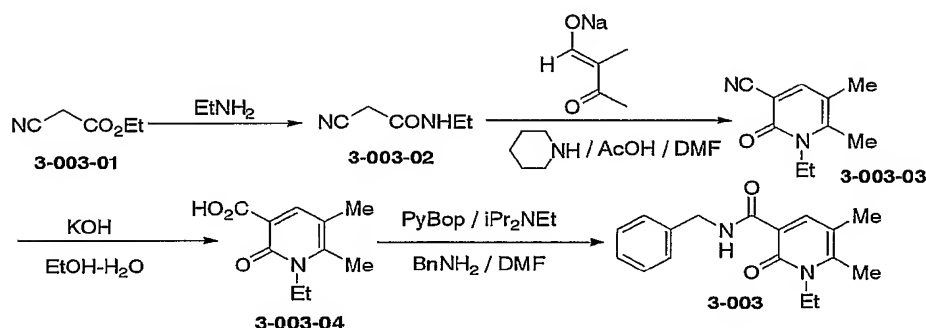
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.99 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.37-1.50 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.19 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3H), 4.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H).

f) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1-ブチル-5-メチルピリジン-2-チオン(2-035)の合成

1-ブチル-3-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-2-チオン(2-035-05)(300 mg)のDMF (6.0 mL)溶液に、室温で60%水素化ナトリウム(79 mg)を加えた。20分間攪拌後、2-クロロベンゾオキサゾール(432 mg)を加え、さらに室

温で2時間攪拌した。水を加え、溶媒を留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（トルエン／アセトン=4/1）で精製し、3-（ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ）-1-ブチル-5-メチルピリジン-2-チオン(2-035)(372 mg, 78%)を黄色結晶として得た。得られた結晶をさらに再結晶（塩化メチレン／エーテル）により精製した。

## 10 実施例 N



### a) N-エチル シアノアセタミド (3-003-02)

エチルシアノアセタート(3-003-01)(11.31g)に室温攪拌下、70%エチルアミン水溶液(15.5 mL)を滴下した。この時、内温が44℃に上昇したので、水冷攪拌し15分間を要し32～37℃で行った。そのまま9時間攪拌後、一晚室温放置した。反応液を減圧留去し、得られた褐色結晶性残渣(11.93 g)にエーテル(20 mL)とn-ヘキサン(10 mL)を加え、ろ取して、N-エチル シアノアセタミド(3-003-02)(9.05g, 80.7%)をオレンジ色結晶として得た。

融点：54－59℃

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.31-3.40 (m, 4H), 6.22 (brs, 1H).

### b) 1-エチル-3-シアノ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(3-003-03)の合

成

2-メチル-3-オキソブタナール ナトリウム塩(3.18 g)とN-エチル シア  
ノアセタミド(3-003-02)(2.243 g)をDMF(20 mL)に懸濁し、室温攪拌下、酢酸  
(1.49mL)、続いてピペリジン(0.40 mL)を加え、135℃油浴中で攪拌還流を行っ  
5 た。5時間後、反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルムで3回抽出し、  
硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた結晶性残渣(4.07g)をn-  
ヘキサン(15 mL)で3回洗浄し、1-エチル-3-シアノ-5,6-ジメチル-  
2-ピリドン(3-003-03)(3.38 g, 96%)を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.43 (s, 3H),  
10 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H).

c) 1-エチル-3-カルボキシ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(3-003-04)  
の合成

1-エチル-3-シアノ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(3-003-03)(3.37 g)  
を80%エタノール(65 mL)に溶解し、水酸化カリウム(7.96 g)を加え、窒素気流  
15 中、102℃油浴中で攪拌還流を行った。24時間後、反応液を減圧濃縮し、水  
(50 mL)と酢酸エチル(50 mL)を加え、氷冷攪拌後、振とう分液した。水層に氷冷  
下、濃塩酸(13 mL)を加え入れ、析出した結晶をろ取し、冷水で洗浄して、1-  
エチル-3-カルボキシ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(3-003-04)(2.734 g,  
73.3%)を黄土色結晶として得た。

20 融点: 164-165℃

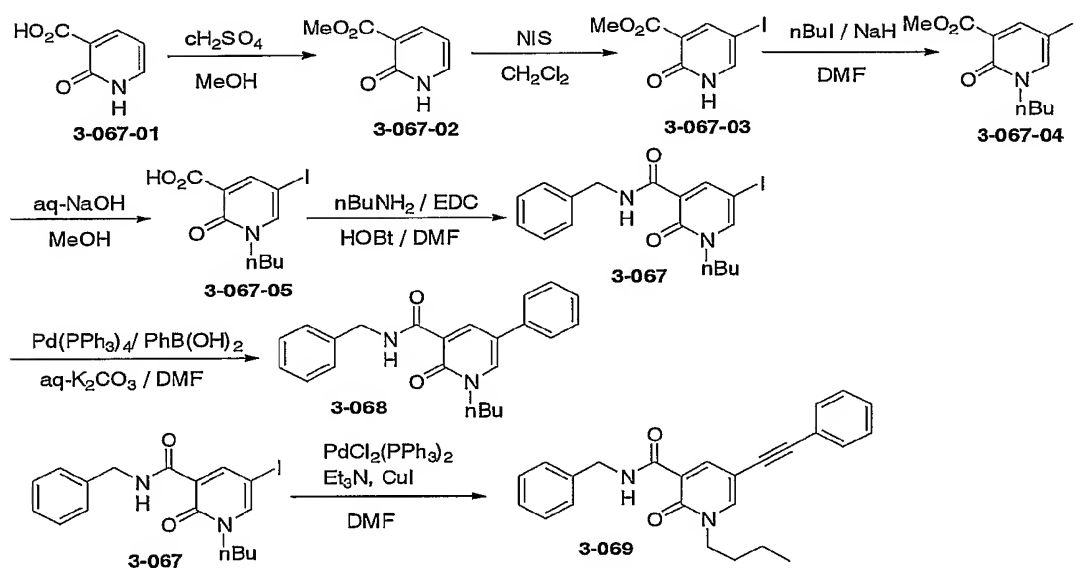
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.49 (s, 3H),  
4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 14.73 (brs, 1H).

d) 1-エチル-2-オキソ-5,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-  
3-カルボン酸 ベンジルアミド(3-003)

25 1-エチル-3-カルボキシ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(3-003-04)  
(195 mg)をDMF(3 mL)に溶解し、ベンジルアミン(0.17 mL)、ジイソプロピル  
エチルアミン(0.35 mL)、次いでベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ピロジ

リノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP, 624 mg)を加え、室温で攪拌した。1 時間後、反応液を酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液で 2 回洗浄し、続いて重曹水溶液で 2 回洗浄し、更に水洗 1 回行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣(0.40 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30' g, クロロホルム)を行い、1-エチル-2-オキソ-5,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド(3-003)の結晶(259 mg, 91.1%)を得、塩化メチレン/n-ヘキサンで再結晶し、無色針状晶(207 mg, 72.9%)を得た。融点: 117 °C

## 10 実施例 O



## a) 2-ヒドロキシニコチン酸 メチルエステル(3-067-02)の合成

2-ヒドロキシニコチン酸(3-067-01)(50 g)のメタノール(500 mL)溶液に、室温で濃硫酸(15 mL)、及びトルエン(100 mL)を加えた。ディーンスターク還流管を取り付け、28 時間攪拌後、炭酸カリウム水溶液を加え中和し、溶媒を留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え有機層を分離した後、水層をクロロホルムで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して、2-ヒドロキシニコチン酸メチルエステル(3-067-02)(46 g, 84%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.92 (s, 3H), 6.45 (dd,  $J = 7.3, 6.4$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 6.4, 2.4$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 7.3, 2.4$  Hz, 1H).

b) 2-ヒドロキシ-5-ヨードニコチン酸 メチルエステル(3-067-03)の合成

2-ヒドロキシニコチン酸 メチルエステル(3-067-02)(20 g)の塩化メチレン  
5 (500 mL) 溶液に、室温でN-ヨードサクシンイミド(NIS, 38 g)を加え、加熱還流した。16時間攪拌した後、溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(200 mL)を加え、さらに2時間加熱還流した。不溶の固体を濾取し、2-ヒドロキシ-5-ヨードニコチン酸 メチルエステル(3-067-03)(30 g, 81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.97 (s, 3H), 8.33 (brs, 1H), 8.43 (d,  $J = 2.4$  Hz,  
10 1H).

c) 1-ブチル-5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル(3-067-04)の合成

2-034-02と同様にして合成した(89%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 2H),  
15 1.69-1.79 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H).

c) 1-ブチル-5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(3-067-05)の合成

3-003-04と同様にして合成した(89%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.35-1.47 (m, 2H),  
20 1.74-1.84 (m, 2H), 4.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 14.13 (s, 1H).

d) 1-ブチル-5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド(3-067)の合成

25 3-003と同様にして合成した(82%)。

e) 1-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド(3-068)の合成

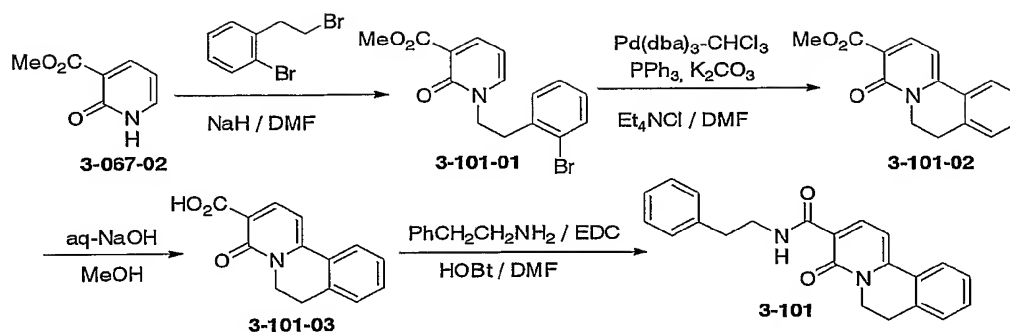


1-ブチル-5-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド (3-067) (100 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、室温で Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg)、フェニルホウ酸 (89 mg) 及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.24 mL) を加えた。90 °C で 18 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分離した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した後、合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (トルエン/アセトン=7/1) で精製し、1-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド (3-068) (77 mg, 88%) を油状物質として得た。

f) 1-ブチル-2-オキソ-5-フェニルエチニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド (3-069) の合成

1-ブチル-5-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド (3-067) (78 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、室温で PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15 mg)、フェニルアセチレン (89 mg)、CuI (11 mg)、及びトリエチルアミン (48 mg) を加えた。90 °C で 18 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分離した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した後、合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (トルエン/アセトン=7/1) で精製することにより 1-ブチル-2-オキソ-5-フェニルエチニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド (3-068) (65 mg, 89%) を油状物質として得た。

実施例 P



a) 2-ヒドロキシー-1-(2-ブロモフェネチル)ニコチン酸 メチルエステル(3-101-01)の合成

2-034-02 と同様にして合成した(59%)。

5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08-7.23 (m, 4H), 7.56 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H).

b) 4-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,1,a]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(3-101-02)の合成

10 1-018-01 と同様にして合成した(42%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 7.6, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.9, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

15 c) 4-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,1,a]イソキノリン-3-カルボン酸(3-101-03)の合成

4-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,1,a]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(3-101-02)(252 mg)のジオキサン(2.0 mL)溶液に、室温で 2N 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を加えた。1時間攪拌後、反応液をエーテルで  
20 洗浄し、濃塩酸で酸性にした。水及び酢酸エチルを加え有機層を分離した後、水層を酢酸エチルでさらに3回抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、4-オキソ-6,

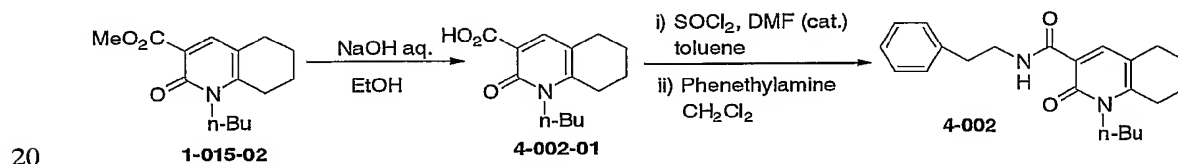
7-ジヒドロピリド[2, 1, a]イソキノリン-3-カルボン酸(3-101-03)(209 mg, 88%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41-7.56 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 14.40 (s, 1H).

d) 4-オキソ-6, 7-ジヒドロピリド[2, 1, a]イソキノリン-3-カルボン酸 フェネチルアミド(3-101)の合成

4-オキソ-6, 7-ジヒドロピリド[2, 1, a]イソキノリン-3-カルボン酸(3-101-03)(76 mg)のDMF (2.0 mL)溶液に、室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC, 83 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt, 58 mg)、及びフェネチルアミン(80 mg)を加えた。18時間攪拌後、0.5 N塩酸で反応を停止し、酢酸エチルを加え有機層を分離した。水層を酢酸エチルでさらに3回抽出した後、合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた粗結晶を再結晶して、4-オキソ-6, 7-ジヒドロピリド[2, 1, a]イソキノリン-3-カルボン酸 フェネチルアミド(3-101)(84 mg, 74%)を黄色結晶として得た。

#### 実施例 Q



a) 1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸(4-002-01)の合成

1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル(1-015-02)(263 mg, 1 mmol)をエタノール(6 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(2M, 0.6 mL, 1.2 mmol)を加え、室温で30

分間攪拌した。反応液に 0.4 N 塩酸(6 mL)を加え酢酸エチル(25 mL)で抽出、水層はさらに食塩で塩析した後、酢酸エチル(25 mL)で抽出、有機層は合一して無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をヘキサンから再結晶し、1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸(4-002-01)(220 mg, 88%)を白色結晶として得た。

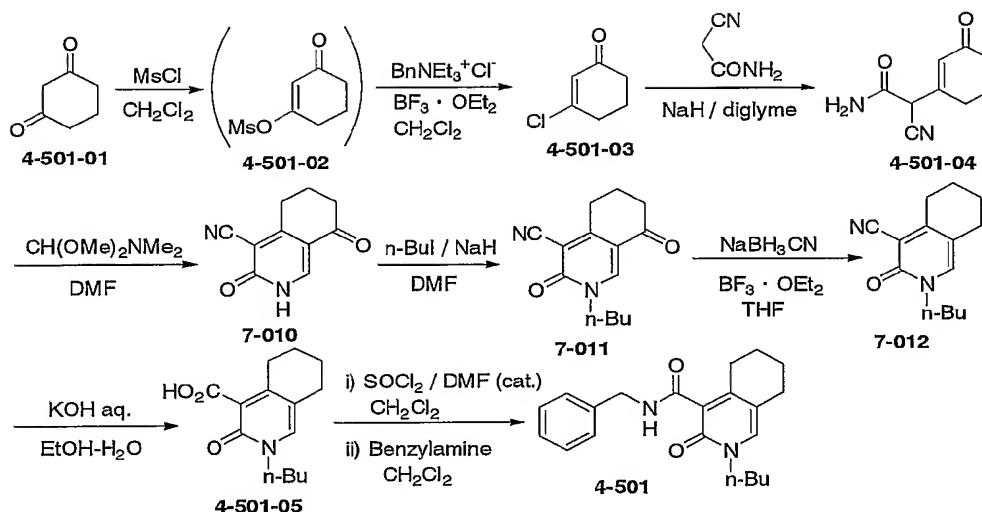
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.46 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.77 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.92 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.10 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 14.82 (s, 1H).

b) 1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸 フェネチルアミド(4-002)の合成

1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸(4-002-01) (100 mg, 0.38 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、塩化チオニル (83  $\mu\text{L}$ , 1.14 mmol)と触媒量のDMFを加え、75°Cで30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレン(5 mL)に溶解した後、フェネチルアミン(143  $\mu\text{L}$ , 1.14 mmol)を加え室温で10分間攪拌した。反応液に1 N 塩酸(10 mL)を加え酢酸エチル(30 mL)で抽出後、飽和食塩水(10 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル)にて精製し、エーテルから再結晶して1-ブチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸 フェネチルアミド(4-002)(100 mg, 74%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.45 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.63 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.74 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.88 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.93 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.66 (dt,  $J = 9.0$  Hz, 6.0 Hz, 2H), 4.03 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.20-7.33 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 10.05 (brt,  $J = 6.0$  Hz, 1H).

## 実施例 R



## a) 3-クロロ-2-シクロヘキセン-1-オン(4-501-03)の合成

1, 3-シクロヘキサジオン(4-501-01)(8.72 g, 77.6 mmol)を塩化メチレン  
 5 (400 mL)に溶解し、メタンスルホニルクロリド(6 mL, 77.6 mmol)と炭酸カリウ  
 ム(32 g, 232 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を塩化メチレン(1.4 L)  
 と水(400 mL)の混合液に加え分液し、有機層を飽和食塩水(400 mL)で洗浄後、無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥し全体量が300 mLになるまで減圧濃縮した。このメ  
 シレート体(1)の塩化メチレン溶液に塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(25 g,  
 10 110 mmol)とボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス(1.9 mL, 15.4  
 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を塩化メチレン(0.8 L)と水(400  
 mL)の混合液に加え分液し、有機層を飽和食塩水(400 mL)で洗浄後、無水硫酸マ  
 グネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー  
 (トルエン/酢酸エチル)にて精製して3-クロロ-2-シクロヘキセン-1-  
 15 オン(4-501-03)(7.24 g, 72%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.09 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.69 (td,  $J = 6.0$  Hz, 1.5 Hz, 2H), 6.23 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H).

## b) 3-シアノアセタミド-2-シクロヘキセン-1-オン(4-501-04)の合成

2-シアノアセタミド(4.42 g, 52.8 mmol)をジグリム(50 mL)に溶解し、6

0 %水素化ナトリウム(2.1 g, 52.8 mmol)を加え室温で5分間激しく攪拌した。反応液に3-クロロ-2-シクロヘキセン-1-オン(4-501-03)(6.24 g, 48 mmol)のジグライム溶液(60 mL)を徐々に加え、室温で2.5時間攪拌し、さらに2-シアノアセタミド(1.6 g, 19.2 mmol)と60 %水素化ナトリウム(0.76 g, 19.2 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応液に1 N塩酸(100 mL)を加え酢酸エチル(300 mL)で抽出した。水層はさらに食塩で塩析した後、酢酸エチル(300 mL)で抽出、有機層は合一して無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)にて精製し、ヘキサンから再結晶して3-シアノアセタミド-2-シクロヘキセン-1-オン(4-501-04)(6.5 g, 76%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.71 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.79 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 11.16 (brd,  $J = 1.5$  Hz, 2H).

c) 3, 8-ジオキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-010)の合成

3-シアノアセタミド-2-シクロヘキセン-1-オン(4-501-04)(1.25 g, 7 mmol)をDMF(25 mL)に溶解しN, N'-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.1 mL, 8.4 mmol)を加え室温で70時間攪拌した。反応液に1 N塩酸(100 mL)を加え酢酸エチル(300 mL)で抽出した。水層はさらに食塩で塩析した後、酢酸エチル(300 mL)で抽出、有機層は合一して無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)にて精製し、トルエンから再結晶して3, 8-ジオキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-010)(0.92 g, 70%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + (a small amount of  $\text{CD}_3\text{OD}$ )):  $\delta$  2.17 (quint,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.63 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.09 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 8.34 (s, 1H).

d) 2-ブチル-3, 8-ジオキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイ

ソキノリン-4-カルボニトリル(7-011)の合成

3, 8-ジオキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-010)(770 mg, 4.1 mmol)をDMF(15 mL)に溶解し、1-ヨードブタン(0.51 mL, 4.5 mmol)と60%水素化ナトリウム(180 mg, 4.5 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1N希塩酸(60 mL)を加え酢酸エチル(150 mL)で抽出後、飽和食塩水(50 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)にて精製し、2-ブチル-3, 8-ジオキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-011)(610 mg, 61%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.38 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.76 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.15 (quint,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 8.39 (s, 1H).

e) 2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-012)の合成

2-ブチル-3, 8-ジオキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-011)(100 mg, 0.41 mmol)をTHF(7 mL)に溶解し、ボロントリフルオリドエチルエーテル錯体(0.21 mL, 1.64 mmol)と水素化シアノホウ素ナトリウム(90 mg, 1.44 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチル(60 mL)で抽出後、飽和食塩水(30 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)にて精製し、2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-012)(70 mg, 74%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.37 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.67-1.86 (m, 6H), 2.54 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.22 (s, 1H).

f) 2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボン酸(4-501-05)の合成

- 2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(7-012)(260 mg, 1.13 mmol)を水(6 mL)/エタノール(26 mL)に溶解し、水酸化カリウム(444 mg, 7.91 mmol)を加え 24 時間加熱還流した。反応液を氷冷後、2 N 塩酸(8 mL)を滴下し、酢酸エチル(70 mL)で抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。結晶性残渣をヘキサンから再結晶して、2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボン酸(4-501-05)(197 mg, 70%)を白色結晶として得た。
- 10  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.37 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.70-1.82 (m, 6H), 2.56 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.27 (s, 1H).

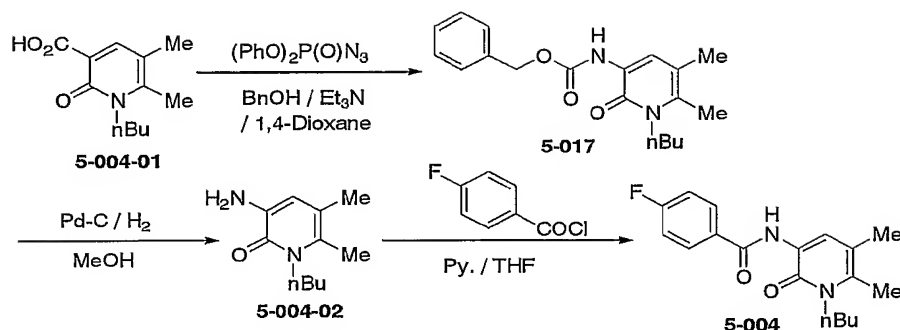
g) 2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボン酸 ベンジルアミド(4-501)の合成

- 2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボン酸(4-501-05)(5 mg, 0.02 mmol)をトルエン(1 mL)に溶解し、塩化チオニル(4.4  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol)と触媒量のDMFを加え、75 °Cで30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレン(1 mL)に溶解した後、ベンジルアミン (6.2  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol)を加え室温で10分間攪拌した。反応液に1 N 塩酸(3 mL)を加え酢酸エチル(8 mL)で抽出後、飽和食塩水(4 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル)にて精製し、2-ブチル-3-オキソ-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボン酸 ベンジルアミド(4-501)(5 mg, 74%)を白色粉末として得た。
- 25  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.37 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 2.57 (brt,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.27 (brt,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.60 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H),



9.58 (brt,  $J = 5.7$  Hz, 1H).

# 実施例 S



- 5 a) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ブチル-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-017)の合成

1-ブチル 3-カルボキシ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-004-01)(2.233g)をジオキサ  
ン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(4.2 mL)、続いてジフェニルホスホリル  
アジド(2.4 mL)を加え、窒素気流中、110℃油浴中で攪拌還流を行った。5時  
10 間後、ベンジルアルコール(1.1 mL)を加え、同様に加熱攪拌を続けた。4時間後、  
反応液を氷水中に注入し、酢酸エチル及び塩酸水溶液を加え、振とう分液後、重  
曹水溶液、水洗を各1回行い硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られ  
た残渣(3.56 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ローバーカラム B, トル  
エン/アセトン(29:1))を行い、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ブチ  
15 ル-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-017)(2.477g, 75.4%)を黄色結晶として  
得た。

融点：65-66℃

- b) 3-アミノ-1-ブチル-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-004-02)の合成

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ブチル-5,6-ジメチル-2-  
20 ピリドン(5-017)(2.487g)をメタノール(25 mL)に溶解し10%パラジウム炭素  
(373 mg)の水(2.5mL)懸濁液を加え入れ、常圧にて接触還元を行った。4時間後、

反応液をセライト上で濾過し、メタノール洗浄し減圧留去して 3-アミノ-1-ブチル-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-004-02)(1.438g, 97.8%)を褐色結晶として得た。

融点：94-97℃

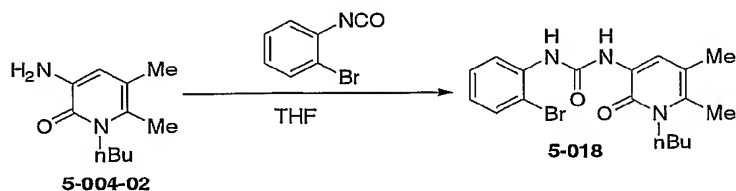
5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H), 4.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.42 (s, 1H).

c) 1-ブチル-3-(4-フルオロベンゾイル)アミノ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-004)の合成

3-アミノ-1-ブチル-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-004-02) (117 mg)をピリジン(1 mL)に溶解し、窒素気流中、氷冷攪拌下、4-フルオロベンゾイルクロリド(0.08 mL)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液を10分で滴下し、そのまま攪拌した。3時間後、反応液を酢酸エチルで希釈し、氷水中に注入し、酢酸エチルで1回抽出した。塩酸水溶液、水洗、重曹水溶液、更に水洗を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた結晶性残渣(202 mg)を塩化メチレンn-ヘキサンで再結晶を行い、無色針状晶の1-ブチル-3-(4-フルオロベンゾイル)アミノ-5,6-ジメチル-2-ピリドン(5-004)(103 mg, 54.2%)を得た。

融点 129-130℃

## 20 実施例 T



a) 4-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-1-ベンジル-3-メトキシ-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン(5-018)

2-ブロモフェニルイソシアネート(80 mg)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解し窒素気流中、室温攪拌下、3-アミノ-1-ブチル-5,6-ジメチル-2